Münster 1935 No 89 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen
Wilhelms-Universität, Münster (Westf.)
(Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund)

Über den Einfluß von Zink, Aluminium, Kupfer, Mangan auf die Eiweißverdauung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität, Münster (Westf.)

vorgelegt von

Hans Hümme, Zahnarzt
aus Oldenburg i. O.

Münster (Westf.) 1935
Druck der Westfälischen Vereinsdruckerei Akt.-Ges.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen
Wilhelms-Universität, Münster (Westf.)
(Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund)

Über den Einfluß von Zink, Aluminium, Kupfer, Mangan auf die Eiweißverdauung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität, Münster (Westf.)

vorgelegt von

Hans Hümme, Zahnarzt
aus Oldenburg i. O.

Münster (Westf.) 1935
Druck der Westfälischen Vereinsdruckerei Akt.-Ges.

Dekan: Prof. Dr. Jötten.
Referent: Priv.-Doz. Dr. Haarmann.
Korreferent: Prof. Dr. Freund.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster i. W.

Die Einwirkung von Metallsalzen auf die Eiweißverdauung ist bislang nur selten Gegenstand von Untersuchungen gewesen. Die hierüber im Schrifttum vorliegenden Angaben sind sehr spärlich und zum Teil widersprechend. Tsuchihashi[1] stellte fest, daß das Pepsin gegen metallisches Zink und Kupfer empfindlich ist, was nach Nishikawa[2] auch für das Trypsin der Takadiastase zutrifft. Die Wirkung von Mangansalzen auf die Pepsinverdauung wurde von Cohn[3] und Harpuder[4], die Wirkung auf die Trypsinverdauung gleichfalls von Harpuder untersucht. Nach Cohn hemmen Mangansalze bereits bei 0,06 % die Trypsinverdauung des Eiweißes, nach Harpuder sogar schon in Konzentrationen von 1.10^{-5}, während die Trypsinverdauung nach Harpuder durch Manganosulfat in Konzentrationen von 1.10^{-2} — 1.10^{-7} nicht merklich verändert wird. Im Gegensatz zu Harpuder wird aber die tryptische Gelatinespaltung nach Untersuchungen von Michaelis und Stern[5] mit steigender Konzentration des Manganosulfates gehemmt.

Es war die Aufgabe der vorliegenden Arbeit zu untersuchen, in welcher Weise der Abbau von einigen Eiweißstoffen durch die Sulfate von Kupfer, Zink, Aluminium, Mangan verändert wird. Gleichzeitig sollte der Versuch gemacht werden, die Unstimmigkeiten in den Angaben der verschiedenen Autoren nach Möglichkeit aufzuklären.

Bei den zu untersuchenden Metallsalzen handelt es sich um Verbindungen, die mit der Nahrungsaufnahme in kleinen Mengen dem Organismus ständig zugeführt werden. Da sich in früheren Untersuchungen herausgestellt hatte, daß Gifte bereits in sehr niedrigen Mengen die Verdauung der Eiweißstoffe verändern können, so muß durchaus mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß auch hier die Eiweißspaltung in hemmendem oder förderndem Sinne durch die geringen Mengen in der Nahrung enthaltenen Metallverbindungen verändert werden kann. Untersucht wurde die Wirkung folgender Salze:

1. Kupfersulfat, $Cu\,SO_4$, 5 aq,
2. Zinksulfat, $Zn\,SO_4$, 7 aq,
3. Aluminiumsulfat, $Al_2\,(SO_4)_3$, 18 aq,
4. Mangansulfat, $Mn\,SO_4$, 4 aq.

Die Konzentration der Sulfate in den Versuchen ist in den Tabellen angegeben.

[1] Tsuchihashi: Biochem. Z. 140, 149, 1923.
[2] Nishikawa: ebenda 188, 386, 1927.
[3] Cohn: Dissertation, Leipzig 1902, zit. n. Langecker in Heffters Handb. d. exp. Pharmakol. III, 2, Berlin, Springer 1934, S. 1306.
[4] Harpuder: Biochem. Z. 193, 380, 1928.
[5] Michaelis und Stern: Biochem. Z. 240, 192, 1931.

Methodik.

Die Versuchsanordnung war die im hiesigen Institut übliche und wurde eingehend von Wäsche[1] beschrieben. Sie braucht daher nicht näher behandelt zu werden.

Das Prinzip der Methode beruht darauf, daß Eiweißabbauprodukte (Peptone, Peptide, Aminosäuren) mit Kupfersalzen in schwach alkalischer Lösung komplexe Kupferverbindungen liefern. Wird in ein Verdauungsgemisch durch Zusatz von Kupfersulfat und Magnesiumoxyd das nicht verdaute Eiweiß durch das gebildete Kupferhydroxyd niedergeschlagen, so bleibt ein Teil des Kupfers, der als Komplexverbindung vorliegt, in Lösung und kann dann im Filtrat jodometrisch bestimmt werden. Die zu den Versuchen verwendeten Metallsalze werden als unlösliche Hydroxyde niedergeschlagen und stören den Gang der Untersuchung nicht.

Versuchsergebnisse.

Versuchsserie I.

Bei Untersuchungen über die Wirkung von Giften auf die Eiweißverdauung ist besonders das Verhalten des peptischen Eiweißabbaues durch Pepsin-Salzsäure und der tryptischen Eiweißspaltung durch Pankreatin von Bedeutung. In den Versuchen der ersten Versuchsreihe wurde der Einfluß der Sulfate von Zink, Aluminium, Mangan, Kupfer auf den Abbau der Eiweißstoffe Casein und Eiereiweiß und des Eiweißspaltproduktes Pepton durch salzsaures Pepsin untersucht. In den Tabellen 1—3 sind die Versuchsergebnisse übersichtlich zusammengefaßt. Tabelle 1 hat den Abbau des Caseins, Tabelle 2 den des Eiereiweiß und Tabelle 3 den Peptonabbau zum Gegenstand.

Tabelle 1.

Kasein: Pepsin.

Konzentration	ccm n/100 J				Kaseinverdauung: % des Kontrollversuchs			
	Zn ··	Al ··	Mn ··	Cu ··	Zn ··	Al ··	Mn ··	Cu ··
Kontrolle	2,9	2,9	2,9	2,9	100	100	100	100
1. 10 $^{-7}$	2,75	2,8	3,0	2,9	95	97	103	100
1. 10 $^{-6}$	2,65	2,8	2,95	2,75	91	97	102	95
1. 10 $^{-5}$	2,6	2,75	2,95	2,65	90	95	102	91
1. 10 $^{-4}$	2,6	2,65	2,9	2,6	90	91	100	90
1. 10 $^{-3}$	2,4	2,6	2,7	2,5	83	90	93	86

[1] Wäsche: Dissertation, Münster, 1935.

Tabelle 2.

Eiereiweiß: Pepsin.

Konzentration	ccm n/100 J				Eiereiweißverdauung: % des Kontrollversuchs			
	Zn··	Al··	Mn··	Cu··	Zn··	Al··	Mn··	Cu··
Kontrolle	2,2	2,2	2,2	2,2	100	100	100	100
1. 10 −7	2,2	2,2	2,2	2,3	100	100	100	104
1. 10 −6	2,05	2,15	2,1	2,2	93	98	95	100
1. 10 −5	2,0	2,0	2,0	2,1	91	91	91	95
1. 10 −4	1,95	2,0	1,9	2,0	89	91	86	91
1. 10 −3	1,85	1,9	1,75	1,7	84	86	80	77

Tabelle 3.

Pepton: Pepsin.

Konzentration	ccm n/100 J				Peptonverdauung: % des Kontrollversuchs			
	Zn··	Al··	Mn··	Cu··	Zn··	Al··	Mn··	Cu··
Kontrolle	8,5	8,5	8,5	8,5	100	100	100	100
direkter Versuch	4,9	4,9	4,9	4,9	—	—	—	—
1. 10 −7	8,4	8,3	8,35	8,45	97	94	96	99
1. 10 −6	8,3	8,3	8,2	8,25	94	94	92	93
1. 10 −5	8,1	8,1	8,1	8,05	89	89	89	88
1. 10 −4	7,9	8,0	8,0	7,8	83	86	86	81
1. 10 −3	7,8	7,9	7,9	7,6	81	83	83	75

Aus den Versuchen ist zu entnehmen, daß sämtliche untersuchten Metallsalze die hydrolytische Spaltung der Eiweißstoffe und des Peptons in ansteigender Konzentration verschlechtern. Die untersuchten Salze sind in der gleichen Konzentration annähernd gleich stark wirksam. Bei der höchsten Konzentration von 1.10^{-3} beträgt die Hemmung etwa 15—20 %, ist mithin als verhältnismäßig gering zu bezeichnen. Zu einer Steigerung der Pepsinwirkung kommt es in keinem Fall. Der hemmende Einfluß der Metallsulfate ist noch in starken Verdünnungen nachweisbar und erst bei einer Konzentration von 1.10^{-7} meist gerade verloren gegangen.

Unsere Versuche bilden eine Bestätigung der Untersuchungen von Cohn und Harpuder, die eine Hemmung der Pepsinverdauung durch Mangansalze feststellten, Harpuder in Verdünnungen von Man-

ganosulfat bis 1.10—5, während bei noch stärkeren Verdünnungen das Manganosulfat wirkungslos wird. In unseren Versuchen beträgt die Hemmung bei dieser Konzentration rund 10 % und ist in Übereinstimmung mit Harpuder bei noch stärkeren Verdünnungen kaum mehr nachweisbar.

Versuchsserie II.

Die Trypsinverdauung (untersucht mit Pankreatin) wird wie die Pepsinverdauung durch die Metallsulfate in ähnlicher Weise verändert wie die Pepsinverdauung, wie aus den Tabellen 4—6 hervorgeht: Zunehmende Hemmung mit ansteigender Konzentration.

Tabelle 4.

Kasein: Pankreatin.

Konzentration	ccm n/100 J				Kaseinverdauung: % des Kontrollversuchs			
	Zn··	Al··	Mn··	Cu··	Zn··	Al··	Mn··	Cu··
Kontrolle	10,5	10,5	10,5	10,5	100	100	100	100
1. 10 −7	10,3	10,3	10,4	10,5	98	98	99	100
1. 10 −6	10,1	10,2	10,25	10,4	96	97	98	99
1. 10 −5	10,0	10,0	9,95	10,35	95	95	95	98
1. 10 −4	9,8	9,8	9,9	10,2	93	93	94	97
1. 10 −3	9,6	9,6	9,7	9,5	91	91	92	90

Tabelle 5.

Gelatine: Pankreatin.

Konzentration	ccm n/100 J				Gelatineverdauung: % des Kontrollversuchs			
	Zn··	Al··	Mn··	Cu··	Zn··	Al··	Mn··	Cu··
Kontrolle	4,2	4,2	4,2	4,2	100	1 0	100	100
1. 10 −7	4,0	3,8	4,0	4,15	95	91	95	99
1. 10 −6	3,9	3,75	3,85	4,0	93	89	92	95
1. 10 −5	3,7	3,6	3,6	3,85	88	86	86	92
1. 10 −4	3,65	3,55	3,4	3,65	87	85	81	87
1. 10 −3	3,5	3,3	3,35	3,5	83	79	80	83

Tabelle 6.

Pepton: Pankreatin.

Konzentration	ccm n/100 J				Gelatineverdauung: % des Kontrollversuchs			
	Zn^{++}	Al^{++}	Mn^{++}	Cu^{++}	Zn^{++}	Al^{++}	Mn^{++}	Cu^{++}
direkter Versuch	4,9	4,9	4,9	4,9	—	—	—	—
Kontrolle	14,9	14,9	14,9	14,9	100	100	100	100
1. 10^{-7}	14,9	14,9	14,9	14,8	100	100	100	99
1. 10^{-6}	14,85	14,8	14,8	14,6	99	99	99	97
1. 10^{-5}	14,75	14,7	14,6	14,5	98	98	97	96
1. 10^{-4}	14,6	14,65	14,5	14,2	97	97	96	93
1. 10^{-3}	14,5	14,5	14,45	14,0	96	96	95	91

Die Peptonspaltung wird durch die Metallverbindungen nur wenig beeinflußt. Die auftretenden Hemmungen sind sehr gering und betragen selbst für die höchste Konzentration 1.10^{-3} nur wenige %. Am stärksten wirksam ist Kupfersulfat. Verhältnismäßig unempfindlich ist gleichfalls der tryptische Caseinabbau. Bei einer Konzentration von 1.10^{-3} ist die Caseinspaltung etwa um 10 % verschlechtert. Die hemmenden Einflüsse der Salze sind noch bei einer Konzentration von 1.10^{-5} nachweisbar. Am stärksten verändert wird die Gelatineverdauung. Selbst bei einer Konzentration von 1.10^{-7} ist der hemmende Einfluß der Salze mit Ausnahme des Kupfersulfats feststellbar. Bei einer Konzentration von 1.10^{-3} beträgt die Hemmung rund 20 %, ist also ungleich stärker als die Hemmung des Caseinabbaues und der Peptonspaltung. Die Versuche zeigen, daß die Wirkung von Giften auf den Eiweißabbau in hohem Maße von der Art des zu untersuchenden Eiweißstoffes abhängig ist. Stern und Michaelis haben festgestellt, daß mit ansteigender Konzentration des Manganosulfates eine zunehmende Hemmung der tryptischen Gelatinespaltung eintritt. Die Versuche dieser Autoren stehen in scheinbarem Widerspruch zu den Versuchen von Harpuder, der die Trypsinwirkung durch Manganosulfat in Konzentrationen von 1.10^{-2} — 1.10^{-7} nicht erkennbar beeinflußt fand. Wie aus unseren Versuchen hervorgeht, ist diese Unstimmigkeit in den Versuchsergebnissen darauf zu beziehen, daß Michaelis und Stern die Gelatineverdauung untersuchten und Harpuder die Caseinverdauung. Die Caseinspaltung wird aber im Gegensatz zur Gelatinespaltung durch Mangansalze nicht nennenswert beeinflußt. Um über Giftwirkungen auf die Eiweißverdauung Aussagen machen zu können, ist es notwendig, den Abbau von möglichst viel Eiweißstoffen zu untersuchen, weil die

Auspaltung von verschiedenen Eiweißstoffen durch dasselbe Verdauungsferment in nicht gleicher, oft sogar in entgegengesetzter Richtung verändert wird.

Zusammenfassung.

Die Sulfate von Zink, Aluminium, Mangan, Kupfer verschlechtern mit ansteigender Konzentration die Eiweißverdauung durch Pepsin und Pankreatin. Die Wirkung der Salze ist noch in sehr starken Verdünnungen, oft sogar bei einer Konzentration von 1.10^{-7}, nachweisbar. Die Giftwirkung ist je nach dem untersuchten Eiweißstoff verschieden. Nur wenig verändert wird der Abbau des Caseins und Peptons durch Pankreatin. Sehr empfindlich ist dagegen die Spaltung der Gelatine durch Pankreatin. Gegenüber der peptischen Verdauung verhalten sich die einzelnen Eiweißstoffe annähernd gleich. In der Wirkungsstärke stimmen die Sulfate in gleichen Konzentration fast völlig überein. Eine Steigerung des Eiweißabbaues durch die Metallsalze findet nicht statt.

Lebenslauf.

Ich, Hans Wilhelm Hümme, wurde am 25. 11. 08 als Sohn des Reichsbahnrates Hümme und seiner Ehefrau Bertha geb. Rath in Oldenburg/Old. geboren. Dortselbst besuchte ich die Oberrealschule, studierte in Greifswald und Münster Zahnheilkunde und bestand im Juni 1935 in Münster das Staatsexamen.